

PCT/EP 04/006 948

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

EP 04 1 6947

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



REC'D 19 OCT 2004	
WIPO	PCT

Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 103 28 892.9

Anmeldetag: 26. Juni 2003

Anmelder/Inhaber: Curasan AG, 65933 Frankfurt/DE

Bezeichnung: Knochenaufbaumittel und Herstellungsverfahren

IPC: A 61 L 27/12

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 27. September 2004
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Dzierzon

Unser Zeichen: 14067
Neue deutsche Patentanmeldung
Curasan AG

Knochenaufbaumittel und Herstellungsverfahren

Die Erfindung betrifft ein synthetisches, bioresorbierbares Knochenaufbaumittel für die Behandlung von Knochendefekten am menschlichen oder tierischen Skelett. Es dient zur vorübergehenden Auffüllung eines knöchernen Defektes, bildet eine Leitschiene für die knöcherne Regeneration des Defektes und wird simultan zur Knochenneubildung in einem klinisch überschaubaren Zeitraum vom Organismus resorbiert.

Neben Knochenersatz- und Knochenaufbaumitteln biologischen Ursprungs sind auch synthetische Biomaterialien für die Knochendefektfüllung seit vielen Jahren bekannt. Als eine bedeutende

Stoffgruppe für diesen Anwendungsbereich haben sich speziell die Calciumphosphate etabliert. Aufgrund der chemischen Ähnlichkeit mit dem mineralischen Bestandteil des Knochens kommt insbesondere den Materialien mit Hydroxylapatitstruktur in gesinterter, aber auch ungesinterter Form, als Granulat oder in Form massiver Formstücke besondere Bedeutung zu. Vor allem in den zurückliegenden 20 Jahren ergänzten die sogenannten „bioaktiven Glaskeramiken“ bei den nicht resorbierbaren Implantaten das Sortiment der Werkstoffe für den Knochenersatz.

Generell kann man feststellen, daß die Entwicklung der Biokeramiken und vergleichbarer Werkstoffe in zwei Richtungen verlief, die hinsichtlich klinisch relevanter Indikationen beide ihre Berechtigung haben: im Körper langzeitstabile Materialien, die sich durch eine gute hydrolytische Beständigkeit gegenüber der Körperflüssigkeit auszeichnen und bioabbaubare Materialien, die teils in der Körperflüssigkeit langsam aufgelöst, teils zellulär abgebaut werden, ohne spürbare Fremdkörperreaktionen auszulösen.

Speziell letztere Materialgruppe hat für ein Konzept der Knochenregeneration zunehmende Bedeutung gewonnen, das davon ausgeht, den ursprünglichen, natürlichen Zustand des Knochens vor einer Defektbildung wieder herzustellen, ein Vorgehen, das als „restitutio ad integrum“ bezeichnet wird. Knochenneubildung und Bioresorption/Biodegradation des Knochenaufbaumittels laufen dabei simultan in einer Weise ab, daß das Knochenaufbaumittel den Defekt temporär ausfüllt, osteokonduktiv als Leitschiene das knöcherne Durchbauen des Defektes fördert und gleichzeitig möglichst gut der Geschwindigkeit der Knochenneubildung angepaßt, vom Körper resorbiert wird, so daß das Knochenaufbaumittel einerseits voll seine osteokonduktiven Eigenschaften entfalten

kann, andererseits aber auch nicht zu einer Wachstumsbarriere für den neuen Knochen wird. Je besser die beiden Prozesse aufeinander abgestimmt sind, desto qualitativ hochwertiger ist ein Knochenaufbaumittel zu bewerten.

Die Regenerationsfähigkeit eines Knochenaufbaumittels wird nicht allein von seiner Materialzusammensetzung bestimmt. Auch chemisch gleich zusammengesetzte Stoffe können ein deutlich unterschiedliches Regenerationspotenzial aufweisen. Der Grund für dieses unterschiedliche Verhalten liegt dann in der Regel in der Mikrostruktur des Biowerkstoffes. So anerkennt man heute die Bedeutung einer interkonnektierenden Mikroporosität sowie die Rolle von Makroporen in einer Biokeramik für eine erfolgreiche knöcherne Integration des Materials ebenso wie auch für sein Resorptionsverhalten. Unter diesem Aspekt wird der Stand der Technik heute durch Biokeramiken repräsentiert, die mikro- und makroporöse Sinterstrukturen aufweisen und dabei Gesamtporositäten von mindestens 50 Vol.-% erreichen.

Zahlreiche Erfindungsbeschreibungen gehen allerdings bereits zu noch höheren Gesamtporositäten. In EP 0267624 wird ein Knochenersatzmaterial auf Calciumphosphat-Basis beschrieben, das bei einer Gesamtporosität von bis zu 75 % offene und geschlossene Poren aufweist, wobei den offenen Poren eine besondere Bedeutung bezüglich der Fremdkörperreaktion des Implantates zukommt. Besonders Poren im Durchmesserbereich von 0,01 bis 50 μm sollen nach einer Beobachtung dazu führen, daß die körpereigenen Abwehrzellen das Material nicht mehr als Fremdkörper identifizieren. Die offenen Poren können einen breiten Bereich der mittleren Größe von 0,01 bis 2000 μm überstreichen.

Mit DE 3717818 wird ein mikroporöses Knochenprothesenmaterial geschützt, das aus porösem Calciumphosphat hergestellt wird. Die Körnchen aus porösem Calciumphosphat weisen offene Zellen gleich oder größer als $0,01\text{ }\mu\text{m}$ und kleiner als $10\text{ }\mu\text{m}$ auf. Die Gesamtporosität kann bis zu 90 % betragen. Auch diesem Material liegt die Beobachtung zugrunde, daß anhaftende Makrophagen das Material nicht als Fremdkörper identifizieren, wenn es von Körperflüssigkeit hinreichend durchspült wird.

Nach DE 29922585 wird ein temporärer Knochendefektfüller beansprucht, der durch interkonnektierend verbundene Mikroporen einer mittleren Größe im Bereich von $0,5$ bis $10\text{ }\mu\text{m}$ mit einem Anteil an der Gesamtporosität von 20 bis 50 % und wenigstens teilweise interkonnektierend verbundene Makroporen einer mittleren Größe im Bereich von 50 bis $1000\text{ }\mu\text{m}$ bei einem Anteil an der Gesamtporosität von 50 bis 80 % gekennzeichnet ist, wobei die nicht interkonnektierend verbundenen Makroporen über Mikroporen mit ihren Nachbarn verbunden sind, die Makroporen eine typisch polyedrische Gestalt aufweisen und die Gesamtporosität > 50 Vol.-% beträgt.

Kugelförmige Poren weist ein in DE 3425182 geschütztes Knochenersatzmaterial auf Calciumphosphatbasis mit einer Porosität von 40 bis 90 % auf, wobei die weitgehend kugelförmigen Poren im Größenbereich von 3 bis $600\text{ }\mu\text{m}$ liegen und durch kapillare Porenkanäle mit einem Durchmesser von 1 bis $30\text{ }\mu\text{m}$ untereinander und mit der Oberfläche des Formkörpers verbunden sind. Die Porenkanäle werden durch einen Zusatz von organischen Fasern zur Ausgangsmischung erzielt.

Ebenfalls kugelförmige Poren weist ein Knochenersatzmaterial nach DE 19581649 T1 auf, wobei gleichzeitig auf der Oberfläche des Implantates konkave Vertiefungen zur Anregung des Knochenwachstums vorhanden sind. Die mittleren Porendurchmesser der kugelförmigen Poren liegen im Bereich von 300 bis 2000 μm . Wenigstens ein Teil der Makroporen ist interkonnektierend verbunden. Zusätzliche Mikroporen sind nicht beschrieben.

Nach WO 01/13970 A1 und DE 19940717 A1 werden Formteile aus einem resorbierbaren Knochenersatz- und Knochenaufbaumaterial aus porösem Beta-TCP zum Schutz beansprucht, die eine interkonnektierende Mikroporosität und eine gerichtete Makroporosität in Form von maschinell eingebrachten Röhrenporen aufweisen. Die Röhrenporen sind vorzugsweise in der Knochenwachstumsrichtung orientiert.

US 6521246 schützt anorganische Formkörper aus Calciumphosphat für den Einsatz zur Knochenheilung in Lebewesen mit einer im wesentlichen gleichförmigen Makro-, Meso- und Mikroporosität bei einer Gesamtporosität von mindestens 30 % sowie Verfahren zur Herstellung. Unter Makroporosität werden dabei Poren gleich oder größer 100 μm , unter Mesoporosität Poren mit Durchmessern zwischen 10 und 100 μm und unter Mikroporosität Poren kleiner 10 μm verstanden. Die Gesamtporosität aller Poren kann bis zu 95 % betragen.

Nach dem Stand der Technik ist davon auszugehen, daß das Regenerationspotenzial eines Knochenaufbaumittels folglich zu wesentlichen Anteilen durch seine spezielle Morphologie der Porosität bestimmt wird. Während ein interkonnektierendes Mikroporennetzwerk vor allem die Biokompatibilität des Materials sichert, be-

günstigen interkonnektierende Makroporen in einem Größenbereich von 100 bis 500 μm vor allem das knöcherne Durchbauen des Materials. Dies scheint unabhängig davon zu sein, ob es sich um ein Material synthetischen oder bovinen Ursprungs bzw. ein bioresorbierbares oder nicht bioresorbierbares Knochenaufbaumittel handelt.

Bei resorbierbaren Knochenaufbaumitteln entsteht durch die Makroporen ein weiterer Vorteil dadurch, daß durch die Reduzierung der Materialdichte pro Defektvolumen eine geringere Materialmenge resorbiert werden muß, was einerseits den Stoffwechsel des Patienten weniger belastet, andererseits sogar eine zeitliche Verkürzung des Resorptionsprozesses bewirkt. Folgebehandlungen, wie das Setzen von Zahnimplantaten nach einer Auffüllung der Alveolen mit einem bioresorbierbaren Knochenaufbaumittel sind somit ganz im Sinne des Patienten zu einem früheren Zeitpunkt möglich.

Diese strukturellen Merkmale der Porosität allein sind für die Spezifizierung eines bioresorbierbaren Knochenaufbaumittels jedoch noch nicht ausreichend. Die Festigkeit seiner Sinterstruktur, d.h. die Festigkeit der versinterten Kontaktstellen zwischen den der Sinterung zugeführten Primärkörnern des Knochenaufbaumittels und deren Größe sind weitere wichtige Merkmale, die seine Biokompatibilität bestimmen. Die sogenannten Sinterhalse zwischen den Primärkörnern müssen eine solche mechanische Stabilität aufweisen, daß die Sinterstruktur wenigstens über die Phase der Wundheilung in den ersten Wochen postoperativ erhalten bleibt und die Struktur des Knochenaufbaumittels nicht beim Kontakt mit Körperflüssigkeit partikulär zerfällt. Tritt ein solcher Fall ein und weisen in einem solchen Fall die Pri-

märkörner Korngrößen $< 10 \mu\text{m}$ auf, lösen sie zusätzlich zu den mit der Wundheilung verbundenen Entzündungserscheinungen Fremdkörperreaktionen aus, die den Knochenheilungsprozess verzögern oder verhindern können.

Dies gilt im übertragenen Sinne auch für ungesinterte Materialien, nur dass hier die Fixierung der Partikel über andere Mechanismen, wie Polymerbindung (DE 19614421 A1) oder Maskierung durch ein Xerogel (z.B. WO 01/54747 A1) erfolgt. Auch in diesen Fällen muss eine spontane Freisetzung von Partikeln aus den genannten Gründen vermieden werden bzw. diese Freisetzung auf eine klinisch tolerable Menge von Partikeln, die noch keine akuten Entzündungsreaktionen hervorrufen, begrenzt werden.

Ein weiteres wichtiges Qualitätskriterium für ein gesintertes Knochenaufbaumittel ist folglich eine stabile Sinterstruktur mit festen Sinterhälsen von Primärkorn zu Primärkorn, die Partikelfreisetzen erst im Zusammenhang mit dem Resorptionsprozeß zulassen. Nicht in jedem Falle sind allerdings während der Resorption freigesetzte Partikel unkritisch. Wie von Klein et al. gefunden wurde, können schwer lösliche Partikel phagozytär abtransportiert werden und lagern sich im Lymphsystem des Körpers ab (Biomaterials, 6 (1985) 189-192). Über die Langzeitwirkung solcher kristalliner Partikel in den Lymphknoten gibt es derzeit noch keine gesicherten Erkenntnisse. Solche Fälle treten bevorzugt dann auf, wenn bioresorbierbare Knochenaufbaumittel aufgrund von Unzulänglichkeiten des Herstellungsverfahrens nicht phasenrein hergestellt werden und schwer oder nicht bioresorbierbare Phasenbestandteile beinhalten. Dies war speziell in der Anfangszeit der Anwendung von Beta-Tricalciumphosphat zur Knochendefektfüllung zu verzeichnen. Abweichungen von der Stöchio-

metrie oder ungeeignete Prozeßführung führten zu erheblichen Anteilen von Hydroxylapatit als Fremdphase im Tricalciumphosphat. Wegen seiner Schwerlöslichkeit im gesinterten Zustand bleibt Hydroxylapatit im Verlaufe der Resorption des Tricalciumphosphates in partikulärer Form zurück, wird phagozytär aus dem Defekt entfernt und findet sich, wie die Untersuchungen von Klein et al. u.a. zeigen, in den umliegenden Lymphknoten wieder.

Somit ergibt sich für die Qualitätsbeurteilung speziell des Knochenaufbaumittels Beta-Tricalciumphosphat der Grad der Phasenreinheit als ein weiteres, bedeutendes Kriterium. Selbst wenn die ASTM F 1088 - 87 (Reapproved 1992) „Standard Specification for Beta-Tricalcium Phosphate for Surgical Implantation“ einen Hydroxylapatitgehalt von kleiner/gleich 5 Masse-% im Beta-Tricalciumphosphat zuläßt, muss unter dem Aspekt der oben beschriebenen Risiken ein Beta-Tricalciumphosphat als um so hochwertiger eingestuft werden, je geringer sein Anteil an dieser Fremdphase ist.

Moderne Fertigungsverfahren gestatten heute die Herstellung von Beta-Tricalciumphosphat mit einer Phasenreinheit bezüglich Hydroxylapatit von besser als 99 Masse-%, also mit Gehalten an dieser Phase deutlich unter 1 Masse-%. Solche weitgehend phasenreinen Produkte sind für Anwendungen zur Implantation im menschlichen Körper in jedem Falle solchen mit deutlich nachweisbaren Anteilen an Hydroxylapatit vorzuziehen, um die genannten Risiken auszuschließen.

Selbstverständlich spielt die chemische Zusammensetzung eines bioresorbierbaren Knochenaufbaumittels hinsichtlich seiner Resorptionsgeschwindigkeit eine entscheidende Rolle. Unter den

synthetischen, bioresorbierbaren Knochenaufbaumitteln hat sich vor allem in den zurückliegenden 10 bis 15 Jahren das Tricalciumphosphat, insbesondere das Beta-Tricalciumphosphat durchgesetzt. WO 91/07357 beschreibt u.a. Knochenaufbaumittel mit verbesserter Resorbierbarkeit. Das Ziel besteht in einer Verkürzung der Resorptionszeit bei einer gleichzeitigen Beschleunigung der Knochenregeneration. Bei den zum Schutz beanspruchten Materialien handelt es sich um chemisch modifiziertes Tricalciumphosphat, bei dem ein Teil der Calciumionen zur Verbesserung der Löslichkeit durch andere Kationen ersetzt wird.

Dass nicht allein die chemische Komposition des Knochenaufbaumittels für seine Regenerationseigenschaften verantwortlich ist, erkennt man speziell beim Tricalciumphosphat sehr gut. Tricalciumphosphat der Summenformel $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ kann je nach Herstellungsbedingungen in zwei unterschiedlichen Kristallmodifikationen hergestellt werden, einer Hochtemperatur- oder Alpha-Form und einer Tieftemperatur- oder Beta-Form. Chemisch besteht zwischen diesen beiden Modifikationen keinerlei Unterschied. Dennoch verhalten sich die beiden Modifikationen bei sonst gleichen Merkmalen, wie Sinterstruktur, Porosität, Primärkorngröße und Festigkeit der Sinterhalse im Kontakt mit der Körperflüssigkeit völlig unterschiedlich.

Die bei Raumtemperatur metastabile Hochtemperaturmodifikation Alpha-TCP stellt eine energiereichere Zustandsform dar, die sich aus energetischen Gründen und wegen ihrer kristallographischen Analogie im Kontakt mit Körperflüssigkeit in Hydroxylapatit umlagert (Lin et al., Biomaterials, 22 (2001) 2990). Wegen der schlechteren Löslichkeit des Hydroxylapatits verlängert diese Phasenumwandlung die Resorptionszeit des Alpha-TCP deutlich, ob-

wohl diesem eine höhere Löslichkeit als dem Beta-TCP zugeschrieben wird (Lin et al., Biomaterials, 22 (2001) 2981). Die energetisch stabilere Tieftemperaturmodifikation Beta-TCP zeigt diese Phasenumwandlung nicht und wird deshalb, vergleichbare Sinter-, Porenstruktur und Implantatlageraktivität vorausgesetzt, schneller als die Alpha-Modifikation resorbiert.

Die bekannten Mittel zur Regeneration von Knochendefekten sind vor allem hinsichtlich der Verbesserung ihrer Sinter- und Porenstruktur im Granulatkorn beschrieben. Man beobachtet hier einen Trend zu zunehmend höheren Porositäten, wobei sich die Gesamtporosität von Granulaten aus Anteilen von Mikro- und Makroporosität zusammensetzt. Unter Mikroporosität werden dabei Porengrößenverteilungen $< 10 \mu\text{m}$ verstanden, Makroporosität beginnt dagegen bei Porengrößen über $100 \mu\text{m}$. Der Stand und die Entwicklung mikro- und makroporöser Knochenregenerationsmittel ist heute durch einen zunehmenden Anteil an Makroporen charakterisiert, was die mechanische Stabilität der Sinterstrukturen immer mehr schwächt. Dadurch entsteht für derartige Knochenregenerationsmittel ein immer größeres Risiko, dass sie den mechanischen Beanspruchungen des Transportes und der Applikation in den Defekt nicht mehr standhalten, partikulär zerfallen und ggf. dadurch sogar Fremdkörperreaktionen auslösen.

Die Kornform des Granulates kann verschiedene Geometrien aufweisen. Bekannt sind vor allem eine kugelige, eiförmige und polygone Gestalt. Für die praktische klinische Anwendung werden die Granulate üblicherweise in Kornbändern von 50 bis $2000 \mu\text{m}$ bereitgestellt, in einzelnen Fällen auch darüber. Für spezielle Indikationen wird das Kornband weiter unterteilt, z.B. 50 bis $150 \mu\text{m}$, 150 bis $500 \mu\text{m}$, 500 bis $1000 \mu\text{m}$ und 1000 bis $2000 \mu\text{m}$.

Beliebig zunehmenden Materialporositäten sind bezüglich der Festigkeit Grenzen gesetzt, die eine weitere Reduzierung der Menge des Knochenaufbaumittels pro Defektvolumen beschränkt. Je höher die Gesamtporosität in Form von Mikro- und Makroporen gezüchtet wird, umso geringer ist die mechanische Festigkeit, die die Granulatkörner aufweisen. Auf keinen Fall darf das Einbringen des Granulates in den Defekt oder das Anmischen des Granulates z.B. mit Patienteneigenblut oder PRP (Platelet Rich Plasma) die Granulatstruktur zerstören. Dies setzt der Gesamtporosität eines Knochenaufbaumittels Grenzen, da eine solche Zerstörung der Struktur aufgrund von Feinpartikelbildung zu Knochenheilungsproblemen durch Fremdkörperreaktion führt.

Zusätzlich deuten Hinweise aus der klinischen Praxis auf einen bisher wenig beachteten Sachverhalt bei Calciumphosphatkeramiken mit interkonnektierenden Makroporensystemen hin. Ein oberflächlich zugängliches und wenigstens teilweise interkonnektierendes Makroporensystem in den Granulatkörnern kann nach dieser Beobachtung einen Unterschlupf für Keime bilden und das Risiko für eine erfolgreiche Knochenregeneration im Defekt erhöhen. Dringen Keime in derartige Positionen ein, sind sie einer systemischen Behandlung mit Antibiotika schwer oder nicht zugänglich. (Palm, F.: Calcium phosphate ceramics as a bone substitute material - A prospective clinical trail. IMOI, submitted)

Das Ziel der Erfindung besteht darin, den Stand der Technik zu verbessern, insbesondere eine hinreichende mechanische Festigkeit des Knochenaufbaumittels bei hoher Gesamtporosität zu sichern und Risiken in Problemdefekten zu verringern.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, bei vorgegebener, für eine Knochendefektfüllung hinreichender mechanischer Festigkeit des Knochenaufbaumittels durch ein neues Porositäts- und Sinter-Design ohne interkonnektierende Makroporosität die knöcherne Regeneration des Defektes zu verbessern.

Die erfindungsgemäße Aufgabe wird durch die Schaffung eines neuen Knochenaufbaumittels gelöst, das eine in seiner geometrischen Gestalt irreguläre Gesamtporosität aus wenigstens zwei, vorzugsweise drei diskreten, in ihrer Größe statistisch verteilten Porengrößenbereichen aufweist und dessen Primärkorngröße kleiner $63\text{ }\mu\text{m}$ mit einem d_{50} -Wert im Bereich von 5 bis $20\text{ }\mu\text{m}$ liegt und gleichzeitig ein fester Sinterverbund erzielt wird.

Unter dem Begriff Primärkorngröße wird die Partikelverteilung des synthetisierten Calciumphosphates verstanden, die den keramischen Verfahrensstufen Kompaktieren bzw. Granulieren und Sintern zugeführt wird. In unserem Falle ist die Primärpartikelgröße, verglichen mit dem Stand der Technik mit $< 63\text{ }\mu\text{m}$ und einem d_{50} -Wert von 5 bis $20\text{ }\mu\text{m}$ relativ groß gewählt, so dass mehr als 50 % der Partikel über der durch Makrophagen zugänglichen Größe ($< 5\text{ }\mu\text{m}$) liegen.

Zur Beschleunigung des Resorptionsprozesses wird bisher versucht, das Materialangebot pro Defektvolumen durch die Erzeugung einer großen Zahl von möglichst interkonnektierenden Makroporen in einem für das Knocheneinwachsen relevanten Größenbereich von 100 bis $2000\text{ }\mu\text{m}$ zu reduzieren. Eine zunehmende Zahl an Makroporen wirkt sich jedoch einerseits negativ auf die Materialfestigkeit aus und erhöht andererseits das Risiko für die Anwendung

des Knochenaufbaumittels in sogenannten Problemdefekten. Demgegenüber wird erfindungsgemäß ein interkonnektierendes Makroporennetzwerk ausgeschlossen, werden die Größen/Kanalquerschnitte eines interkonnektierenden Porensystems nach oben hin begrenzt und wird gleichzeitig durch Modifizierung des Herstellungsverfahrens eine verbesserte Sinterfestigkeit erzielt.

Das erfindungsgemäße Knochenaufbaumittel weist unter der genannten Zielstellung eine in seiner geometrischen Gestalt irreguläre Gesamtporosität auf, die sich aus wenigstens zwei, vorzugsweise drei diskreten, in ihrer Größe statistisch verteilten Porengrößenbereichen zusammensetzt, deren Mengenverhältnisse gezielt eingestellt werden. Zusätzlich weist das verwendete Primärkorn des Ausgangspulvers eine Korngrößenverteilung $< 63 \mu\text{m}$ auf, wobei der d_{50} -Wert in einem Bereich von 5 bis $20 \mu\text{m}$ liegt. Damit weist der Großteil des Primärkorns eine Größe oberhalb des durch Makrophagen phagozytierbaren Bereiches auf.

Charakteristisch für das erfindungsgemäße Knochenaufbaumittel ist, dass die Maxima der diskreten Porengrößenverteilungen in den Durchmesserbereichen von $0,5$ bis $10 \mu\text{m}$, Porengrößenverteilung (I), von 10 bis $100 \mu\text{m}$, Porengrößenverteilung (II) und von 100 bis $5000 \mu\text{m}$, Porengrößenverteilung (III), liegen. Das Mengenverhältnis der Poren in diesen Größenverteilungen kann gezielt eingestellt und an den Anwendungszweck angepasst werden. Mit der Einstellung dieses Mengenverhältnisses der unterschiedlichen Porengrößen wird auch vermieden, dass der Anteil an statistischen Poren vom Typ (III) über ein bestimmtes Maß ansteigt und diese unter Umständen interkonnektierend werden. Neben statistischen Poren vom Typ (III) kann auch eine gerichtete Porosität dieses Typs in Form von Röhrenporen vorliegen.

Zur Erzielung optimaler Eigenschaften des Knochenaufbaumittels liegen die Mengenanteile der Porengrößenverteilungen (I) bis (III) in bestimmten Verhältnissen vor. Bewährt haben sich für gute Materialfestigkeiten bei Ausschluss interkonnektierender Makroporosität für die Porengrößenverteilung (I) ein Anteil im Bereich von 20 bis 40 Vol.-%, für die Porengrößenverteilung (II) ein Anteil von 5 bis 40 Vol.-% und für die Porengrößenverteilung (III) ein Anteil im Bereich von 1 und insbesondere 5 bis 40 Vol.-%, wobei die Gesamtporosität mit 80 und insbesondere 85 Vol.-% begrenzt ist, um hinreichende Anwendungsfestigkeiten zu gewährleisten.

Nach diesem Konzept sind Poren der Porengrößenverteilungen (II) und (III) ausschließlich über das interkonnektierende Porensystem (I) miteinander verbunden, so dass es unmöglich ist, dass das Innere des Knochenaufbaumittels durch Keime besiedelt wird und diese sich dadurch einer systemischen Behandlung mit Antibiotika entziehen können.

Das erfindungsgemäße Knochenaufbaumittel kann aus beliebigen, zur Knochenregeneration geeigneten Materialien aufgebaut sein, besteht aber bevorzugt im wesentlichen und insbesondere zu wenigstens 95 % aus einem Calciumphosphat der Gruppe Alpha-Tricalciumphosphat, Beta-Tricalciumphosphat, Octacalciumphosphat, alkali- und/oder erdalkalimodifiziertem Tricalciumphosphat, Calciumdiphosphat, Carbonatapatit vom B-Typ, Calciumdefizienten Hydroxylapatit oder deren Gemischen. Eine besondere Ausführungsform der Erfindung bezieht sich auf ein Knochenaufbaumittel aus Calciumphosphat, vorzugsweise auf ein zu 99 oder

mehr als 99 Masse-% phasenreines Beta-Tricalciumphosphat, bezogen auf die Fremdphase Hydroxylapatit.

Das erfindungsgemäße Knochenaufbaumittel kann in Form geeigneter Granulate zur Knochendefektfüllung eingesetzt werden. Gängige Korngrößenverteilungen für solche Granulate liegen im Bereich von 50 bis 10000 μm , bevorzugt im Bereich von 50 bis 8000 μm . In der Regel werden indikationsbezogen engere Korngrößenbereiche zum Einsatz gebracht, z.B. 50 bis 150 μm , 150 bis 500 μm , 500 bis 1000 μm , 1000 bis 2000 μm usw.

Ein weiteres erfindungsgemäßes Merkmal des Knochenaufbaumittels in Form von Granulat ist eine Abstimmung des Porendurchmessers auf den Granulatdurchmesser. So erreicht man günstige mechanische Eigenschaften für Granulate, wenn die mittleren Porendurchmesser im oberen Größenbereich bzw. bei der Porengrößenverteilung (III) oder, sofern (III) fehlt, bei der Porengrößenverteilung (II) 50 % der mittleren Granulatgröße nicht überschreiten und üblicherweise in einem Größenbereich von 10 bis 50 % der mittleren Granulatgröße liegen. Auch hier differieren die Anforderungen je nach Verwendung des Knochenaufbaumittels als Granulat bzw. als Formteil. Da an Formteile in der Regel höhere mechanische Ansprüche als an Granulate gestellt werden, werden hier erfindungsgemäß die Anteile der Porengrößenverteilung (III) zugunsten der Porengrößenverteilung (II) verringert. Bei speziellen Ausführungsformen des Knochenaufbaumittels als Formteil wird sogar auf statistische und/oder gerichtete Poren der Porengrößenverteilung (III) völlig verzichtet. Dies trifft auch auf Granulate mit einer kleinen mittleren Granulatgröße zu, da dann aufgrund der Größenbegrenzung die Porengrößenverteilung (III) völlig wegfallen kann. In diesem Falle erfolgt dann die Anpas-

sung der Porengröße an die Granulatgröße über die Verteilung (II).

Die Granulate können in ihrer geometrischen Gestalt im wesentlichen uneinheitlich, irregulär bzw. polygon sein, sie können aber auch eine im wesentlichen einheitliche geometrische Gestalt aufweisen, z.B. eine kugelige.

Neben einer granulären geometrischen Gestalt kann das Knochenaufbaumittel auch als Formteil mit einer genau definierten geometrischen Gestalt vorliegen. Das Knochenaufbaumittel als Formteil mit spezieller Geometrie wird durch spanende Bearbeitung auf computergesteuerten Maschinen gefertigt. Auf diese Weise sind beliebige geometrische Formen herstellbar, vorzugsweise Würfel, Quader, Zylinder, Keile und ähnliche Teile. Die gesinterten Ausgangskörper können allerdings auch zur Fertigung individueller Implantate für einen ganz bestimmten Patienten oder für indikationsbezogene Implantate, z.B. Trepanationsverschlüsse, Füllkörper für Cages in der Wirbelsäulenchirurgie, Alveolar-Augmentate für den Dentalbereich und anderes mehr herangezogen werden. Hier sind der Formenvielfalt praktisch keine Grenzen gesetzt.

Zusätzlich zu statistischen Porosität mit diskreten Porengrößenverteilungen ist es auch möglich, durch spanende Bearbeitung eine gerichtete Porosität vom Typ (III) in Form von Röhrenporen in den Formkörper einzubringen. Diese wird vorzugsweise der Knochenwachstumsrichtung angepasst und fördert so das knöcherne Durchbauen des Formkörpers. Je nach mechanischer Anforderung an den Formkörper können ein-, zwei- oder auch dreidimensionale Bohrmuster in den Formkörper eingebracht werden. Vorzugsweise

liegt diese gerichtete Porosität vom Typ (III) in einem Durchmesserbereich von 0,5 bis 2 mm. Die Gesamtporosität an statistischer und gerichteter Porosität sollte aus Festigkeitsgründen nicht über 85 Vol.-% liegen.

Erfindungsgemäß ist die Porengrößenverteilung über den Querschnitt eines Formkörpers konstant und/oder variabel. Zur Steigerung der mechanischen Festigkeit eines Formkörper bei angemessener Gesamtporosität ist dieser in einem Randbereich von dichter Struktur aufgebaut und enthält nur Poren der Porengrößenverteilung (I) und/oder (II), während sein Inneres erfindungsgemäß eine Kombination aller Formen der statistischen Porosität aufweist. Die Struktur eines solchen Formkörpers ist dann der Natur des natürlichen Knochens angenähert. Je nach mechanischer Beanspruchung kann einem solchen Formkörper zusätzlich gerichtete Röhrenporosität in ein-, zwei- oder dreidimensionaler Form überlagert werden. Die Gesamtporosität in der Randzone soll dabei einen Wert von 35 Vol.-% nicht übersteigen, während im Innern des Formkörpers die Gesamtporosität mit 85 Vol.-% begrenzt wird. Die Dicke der Zonen ist variabel und umfasst einen Bereich von 10 bis 40 % des Größtmaßes senkrecht zur Zug- bzw. parallel zu Biegebeanspruchung des Formteiles für die Randzone und 60 bis 90 % für die Kernzone.

In einer speziellen Ausführungsform der Erfindung ist es auch möglich, das Knochenaufbaumittel in Kombination mit verschiedenen Wirkstoffen, z.B. antibakteriellen Substanzen, Stoffen, die die Wundheilung fördern, wie PRP, Hyaluronsäure u.a., knochenwachstumsfördernden Wirkstoffen und/oder gerinnungshemmenden Wirkstoffen, wie Heparin zu nutzen. Kombinationen verschiedenster Art sind hier vorstellbar. Die Wirkstoffe können auf der

Oberfläche aufgetragen werden und entfalten dann eine kurze Wirkungsphase, sie können aber auch das gesamte Porengerüst ausfüllen und dann aufgrund der hohen Kapillarkräfte über eine längere Zeit wirken. Die Art der Anwendung und die Auswahl des Wirkstoffes oder der Wirkstoffkombination erfolgt hier vorzugsweise indikationsbezogen.

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung des erfindungsgemäßen Knochenaufbaumittels auf Basis von Calciumphosphat. Das Verfahren beruht auf einem Syntheseweg über eine thermisch induzierte Festkörperreaktion. Die Ausgangsstoffe (A) und (B) werden homogen vermischt, kompaktiert, auf Reaktions-/Sintertemperatur die erforderliche Zeit erhitzt, nachfolgend auf Raumtemperatur abgekühlt und das erhaltene Calciumphosphat zerkleinert, vorzugsweise auf eine Korngröße von kleiner $63\text{ }\mu\text{m}$ mit einem d_{50} -Wert im Bereich von 5 bis $20\text{ }\mu\text{m}$. Erfindungsgemäß wird dem synthetisierten Calciumphosphat zur Erzeugung eines erhöhten Anteils interkonnektierender Poren der Porengrößenverteilung (I) eine weitere Menge der unreaktierten Ausgangsmischung der Komponenten (A) und (B) zugesetzt. Je nach Anwendungszweck des Knochenaufbaumittels werden weitere, ausbrennbare Porosierungsmittel definierter Korngrößenverteilung zur Erzielung der gewünschten Anteile an Poren in den Größenverteilungen (I), (II) und (III) zugesetzt. Das zerkleinerte Calciumphosphat, die Rohstoffmischung aus (A) und (B) sowie die zugesetzten ausbrennbaren Porosierungsmittel werden unter Vermeidung weiterer Kornzerkleinerung homogen vermischt, kompaktiert und zu einem porösen Sinterkörper gebrannt.

Die Mengen an unreaktiertem Ausgangsgemisch zur Verstärkung der interkonnektierenden Porosität mit der Porengrößenverteilung (I)

liegen erfindungsgemäß in einem Bereich von 1 bis 50 Masse-%, bezogen auf die eingesetzte Calciumphosphatmenge. Selbstverständlich steht der Begriff „Calciumphosphat“ hier für alle zur Knochenregeneration geeigneten Materialien dieser Zusammensetzungsgruppe.

Vorzugsweise handelt es sich bei dem Calciumphosphat um Beta-Tricalciumphosphat mit einer Phasenreinheit bezüglich Hydroxylapatit größer gleich 99 Masse-%. Bei den Ausgangsrohstoffen (A) und (B) handelt es sich in diesem Falle um Calciumcarbonat CaCO_3 und Calciumhydrogenphosphat CaHPO_4 . Das synthetisierte Calciumphosphat wird vor dem Mischen mit den unreaktierten Ausgangskomponenten (A) und (B) sowie gegebenenfalls den ausbrennbaren Porosierungsmitteln auf eine Primärkorngröße $< 63 \mu\text{m}$ mit einem d_{50} -Wert im Bereich von 5 bis $20 \mu\text{m}$ zerkleinert. Mit einem solchen Kornband wird gesichert, dass der Hauptteil der der Sinterung zugeführten Primärkörner oberhalb des phagozytierbaren Größenbereiches liegt. Der verbleibende Feinanteil führt im Zusammenspiel mit dem Anteil an unreaktierten Ausgangskomponenten zu einem festen Sinterverbund der Primärkörner.

Als Porosierungsmittel kommen alle ausbrennbaren oder sich verflüchtigenden Stoffe in Betracht, die sich gut zerkleinern und in diskrete Kornverteilungen aufarbeiten lassen. Grundsätzlich ist es möglich, die drei Porengrößenverteilungen mit chemisch dem gleichen oder auch unterschiedlichen Porosierungsmitteln zu realisieren. Aufgrund ihrer Vorgeschichte haben die Porosierungsmittel eine irreguläre, uneinheitliche geometrische Gestalt und ihre Größenverteilung liegt in dem gewünschten Porengrößenbereich, da sie beim Ausbrennen einen Hohlraum hinterlassen, der ihrer ursprünglichen Gestalt und Größe entspricht. Für die Po-

rengrößenverteilung (I) kommt neben dem unreaktierten Gemisch der Ausgangsrohstoffe (A) und (B) ein Porosierungsmittel mit einem d_{50} -Wert im Bereich von 0,5 bis 10 μm , für die Porengrößenverteilung (II) ein Porosierungsmittel mit einem d_{50} -Wert im Bereich von 10 bis 100 μm und für die Porengrößenverteilung (III) ein Porosierungsmittel mit einem d_{50} -Wert im Bereich von 100 bis 5000 μm zu Anwendung.

Besonders bewährt zur Herstellung des erfindungsgemäßen Knochenaufbaumittels hat sich als Porosierungsmittel Ammoniumhydrogencarbonat. Zur Erzeugung oder Verstärkung einer Porengrößenverteilung (I) wird dieses der Mischung des Calciumphosphates als Kornfraktion mit einem d_{50} -Wert im Bereich von 0,5 bis 10 μm in einer Menge von 1 bis 20 Masse-% zugesetzt. Für die Erzeugung der Porengrößenverteilung (II) erfolgt der Zusatz des Ammoniumhydrogencarbonates mit einem d_{50} -Wert im Bereich von 10 bis 100 μm in einer Menge von 5 bis 40 Masse-%, während für die Erzeugung der Porengrößenverteilung (III) dessen Kornfraktion mit einem d_{50} -Wert im Bereich von 100 bis 5000 μm mit einer Menge von 1 bis 40 Masse-% zugesetzt wird. Die verwendeten Mengen an Porosierungsmittel sind auf die Einsatzmenge an Calciumphosphat berechnet.

Neben einer ausreichenden Homogenisierung der Mischung des/der Calciumphosphate (C) mit dem ausbrennbaren Porosierungsmittel kommt vor allem bei der Herstellung vom Rohteilen für eine maschinelle Bearbeitung der Kompaktierung eine entscheidende Bedeutung zu. Hier haben sich im Rahmen der experimentellen Untersuchungen an Standardproben isostatische Pressdrücke im Bereich von 100 bis 250 MPa als vorteilhaft bewährt.

Die kompaktierte Mischung des/der Calciumphosphate und Porosierungsmittel wird einer kontrollierten Wärmebehandlung unterworfen, bei der die Porosierungsmittel ausbrennen, die unumgesetzten Ausgangsstoffe (A) und (B) in ihrem stöchiometrischen Verhältnis zum gewünschten Calciumphosphat reagieren, die eingesetzten Primärkörner des Calciumphosphates praktisch „verkitten“ und feste Sinterhalse erzeugen. Die Anwesenheit der Primärkörner des gewünschten Calciumphosphates begünstigt gleichzeitig die Bildung dieser Phase aus den unreagierten Ausgangsrohstoffen durch entsprechende Keimbildung und Kristallisation, so dass eine hohe Phasenreinheit des gebildeten Calciumphosphates größer 99 Masse-% erzielt wird.

Die Wärmebehandlung der kompaktierten Mischung erfolgt sowohl durch kontrollierte Aufheiz- und Abkühlprogramme, verbunden mit Haltestufen in relevanten Temperaturbereichen. Als Aufheiz- und Abkühlgeschwindigkeiten haben sich Werte im Bereich von 0,5 bis 5 K/min als vorteilhaft erwiesen. Je kompakter und massiver die Sinterteile sind, desto geringer wird die verwendete Aufheiz- bzw. Abkühlgeschwindigkeit gewählt. Geeignete Haltetemperaturen für eine mechanisch anspruchsvolle Sinterstruktur liegen im Bereich von 1373 bis 1573 K, wobei sich die gewählte Höhe der Sintertertemperatur nach der zugesetzten Menge der stöchiometrischen Mischung der unumgesetzten Ausgangsstoffe (A) und (B) richtet. Mit zunehmender Menge dieser Mischung kann die Sintertertemperatur zu niedrigeren Werten verschoben werden, um vergleichbare mechanische Festigkeiten der Sinterkörper zu realisieren. Im speziellen Falle kann es im Sinne der Phasenreinheit auch vorteilhaft sein, im Bereich von 1123 bis 1223 K eine weitere Haltestufe einzulegen, um Phasenanteile von Alpha-Tricalciumphosphat eindeutig auszuschließen.

Nachfolgend wird die Erfindung an ausgewählten Ausführungsbeispielen beschrieben. Für die Herstellung von beispielsweise porosiertem β -Tricalciumphosphat werden die Ausgangsstoffe (A) und (B) bereitgestellt:

Ausgangsstoff (A): Phasenreines β -Tricalciumphosphat kleiner 63 μm (d_{50} gleich 12 μm)

Ausgangsstoff (B): Gemisch aus Calciumhydrogenphosphat und Calciumcarbonat im Molverhältnis 2:1

Ausgangsstoff (D): Ammoniumhydrogencarbonat mit einem d_{50} - Wert im Bereich von 0,5 bis 10 μm

Ausgangsstoff (E): Ammoniumhydrogencarbonat mit einem d_{50} - Wert im Bereich von 10 bis 100 μm

Ausgangsstoff (F): Ammoniumhydrogencarbonat mit einem d_{50} - Wert im Bereich von 100 bis 5000 μm

Ausführungsbeispiel 1:

Der Ausgangsstoff A wird mit 10 Masse-% Ausgangsstoff B versetzt und innig vermischt. Daraufhin wird dem Material 10 Masse-% des Ausgangsstoffs D mit einem d_{50} - Wert von 8 μm , 35 Masse-% des Ausgangsstoffs E mit einem d_{50} - Wert von 35 μm und 5 Masse-% des Ausgangsstoffs F mit einem d_{50} - Wert von 350 μm zugegeben und vermengt.

Das Material wird mittels eines Druckes von 150 bar kompaktiert und die Ausgangsstoffe D, E und F über 20 Stunden bei 80°C an Normalatmosphäre absublimiert. Danach wird das kompaktierte, poröse Material bei 1200°C über 20 Stunden an Normalatmosphäre gesintert und anschließend in eine Kornfraktion von 500-1000 µm gebrochen. Das Granulat wird zur Abrundung der Ecken mit sich selbst in einer PE-Flasche auf einem Walzenstuhl mit einer Umdrehungsgeschwindigkeit von 30 U/min umgewälzt und anschließend in einzelne Kornfraktionen klassiert.

Die entstandenen Granulatkörner besitzen eine Gesamtporosität von 72%. Die Schüttdichten der nach diesem Verfahren entstandenen Granulatkörner betragen 0,9 g/cm³. Die Schüttdichte von kompaktiertem Material ohne zusätzliche Porosierungsmittel beträgt durchschnittlich 1,2 g/cm³. Die Granulatkörner weisen eine Porenstruktur mit drei diskreten Porengrößenverteilungen gemäß Figur 1 auf.

Ausführungsbeispiel 2:

Der Ausgangsstoff A wird mit 20 Masse-% Ausgangsstoff B versetzt und innig vermischt. Daraufhin wird dem Material 20 Masse-% des Ausgangsstoffs D mit einem d_{50} - Wert von 8 µm, 25 Masse-% des Ausgangsstoffs E mit einem d_{50} - Wert von 35 µm und 10 Masse-% des Ausgangsstoffs F mit einem d_{50} - Wert von 250 µm zugegeben und vermengt.

Das Material wird mittels eines Druckes von 170 bar kompaktiert und die Ausgangsstoffe D, E und F über 20 Stunden bei 80°C an Normalatmosphäre absublimiert. Danach wird das kompaktierte, poröse Material bei 1200°C über 20 Stunden an Normalatmosphäre gesintert und anschließend in eine Kornfraktion von 500-1000 µm gebrochen. Das Granulat wird zur Abrundung der Ecken mit sich

selbst in einer PE-Flasche auf einem Walzenstuhl mit einer Umdrehungsgeschwindigkeit von 30 U/min umgewälzt und anschließend in einzelne Kornfraktionen klassiert.

Die entstandenen Granulatkörner besitzen eine Gesamtporosität von 78%. Die Schüttdichten der nach diesem Verfahren entstandenen Granulatkörner betragen $0,8 \text{ g/cm}^3$. Die Schüttdichte von kompaktiertem Material ohne zusätzliche Porosierungsmittel beträgt durchschnittlich $1,2 \text{ g/cm}^3$. Die Granulatkörner weisen eine Porenstruktur mit drei diskreten Porengrößenverteilungen gemäß Figur 1 auf.

Ausführungsbeispiel 3:

Der Ausgangsstoff A wird mit 30 Masse-% Ausgangsstoff B versetzt und innig vermischt. Daraufhin wird dem Material 20 Masse-% des Ausgangsstoffs D mit einem d_{50} - Wert von $6,5 \text{ }\mu\text{m}$, 5 Masse-% des Ausgangsstoffs E mit einem d_{50} - Wert von $65 \text{ }\mu\text{m}$ und 20 Masse-% des Ausgangsstoffs F mit einem d_{50} - Wert von $650 \text{ }\mu\text{m}$ zugegeben und vermengt.

Das Material wird mittels eines Druckes von 170 bar kompaktiert und die Ausgangsstoffe D, E und F über 20 Stunden bei 80°C an Normalatmosphäre absublimiert. Danach wird das kompaktierte, poröse Material bei 1200°C über 20 Stunden an Normalatmosphäre gesintert und anschließend in eine Kornfraktion von $1000\text{-}2000 \text{ }\mu\text{m}$ gebrochen. Das Granulat wird zur Abrundung der Ecken mit sich selbst in einer PE-Flasche auf einem Walzenstuhl mit einer Umdrehungsgeschwindigkeit von 30 U/min umgewälzt und anschließend in einzelne Kornfraktionen klassiert.

Die entstandenen Granulatkörner besitzen eine Gesamtporosität von 70%. Die Schüttdichten der nach diesem Verfahren entstandenen

nen Granulatkörner betragen $0,9 \text{ g/cm}^3$. Die Schüttdichte von kompaktiertem Material ohne zusätzliche Porosierungsmittel beträgt durchschnittlich $1,2 \text{ g/cm}^3$. Die Granulatkörner weisen eine Porenstruktur mit drei diskreten Porengrößenverteilungen gemäß Figur 1 auf.

Ausführungsbeispiel 4:

Der Ausgangsstoff A wird mit 40 Masse-% Ausgangsstoff B versetzt und innig vermischt. Daraufhin werden dem Material 5 Masse-% des Ausgangsstoffs D mit einem d_{50} - Wert von $5 \mu\text{m}$, 15 Masse-% des Ausgangsstoffs E mit einem d_{50} - Wert von $65 \mu\text{m}$ und 35 Masse-% des Ausgangsstoffs F mit einem d_{50} - Wert von $650 \mu\text{m}$ zugegeben und vermengt.

Das Material wird mittels eines Druckes von 180 bar kompaktiert und die Ausgangsstoffe D, E und F über 20 Stunden bei 80°C an Normalatmosphäre absublimiert. Danach wird das kompaktierte, poröse Material bei 1200°C über 20 Stunden an Normalatmosphäre gesintert und anschließend in eine Kornfraktion von $500\text{-}1000 \mu\text{m}$ gebrochen. Das Granulat wird zur Abrundung der Ecken mit sich selbst in einer PE-Flasche auf einem Walzenstuhl mit einer Umdrehungsgeschwindigkeit von 30 U/min umgewälzt und anschließend in einzelne Kornfraktionen klassiert.

Die entstandenen Granulatkörner besitzen eine Gesamtporosität von 81%. Die Schüttdichten der nach diesem Verfahren entstandenen Granulatkörner betragen $0,8 \text{ g/cm}^3$. Die Schüttdichte von kompaktiertem Material ohne zusätzliche Porosierungsmittel beträgt durchschnittlich $1,2 \text{ g/cm}^3$. Die Granulatkörner weisen eine Porenstruktur mit drei diskreten Porengrößenverteilungen gemäß Figur 1 auf.

Ausführungsbeispiel 5:

Der Ausgangsstoff A wird mit 25 Masse-% Ausgangsstoff B versetzt und innig vermischt. Daraufhin werden dem Material 15 Masse-% des Ausgangsstoffs D mit einem d_{50} - Wert von 5 μm , 15 Masse-% des Ausgangsstoffs E mit einem d_{50} - Wert von 85 μm und 15 Masse-% des Ausgangsstoffs F mit einem d_{50} - Wert von 1850 μm zugegeben und innig vermengt.

Das Material wird mittels eines Druckes von 190 bar kompaktiert und die Ausgangsstoffe D, E und F über 20 Stunden bei 80°C an Normalatmosphäre absublimiert. Danach wird das kompaktierte, poröse Material bei 1200°C über 20 Stunden an Normalatmosphäre gesintert und anschließend in eine Kornfraktion von 3200-5000 μm gebrochen. Das Granulat wird zur Abrundung der Ecken mit sich selbst in einer PE-Flasche auf einem Walzenstuhl mit einer Umdrehungsgeschwindigkeit von 30 U/min umgewälzt und anschließend in einzelne Kornfraktionen klassiert.

Die entstandenen Granulatkörner besitzen eine Gesamtporosität von 69%. Die Schüttdichten der nach diesem Verfahren entstandenen Granulatkörner betragen 0,9 g/cm³. Die Schüttdichte von kompaktiertem Material ohne zusätzliche Porosierungsmittel beträgt durchschnittlich 1,2 g/cm³. Die Granulatkörner weisen eine Porenstruktur mit drei diskreten Porengrößenverteilungen gemäß Figur 1 auf.

Ausführungsbeispiel 6:

Der Ausgangsstoff A wird mit 20 Masse-% Ausgangsstoff B versetzt und innig vermischt. Daraufhin werden dem Material 20 Masse-% des Ausgangsstoffs D mit einem d_{50} - Wert von 5 μm , 20 Masse-% des Ausgangsstoffs E mit einem d_{50} - Wert von 65 μm und 10 Masse-% des Ausgangsstoffs F mit einem d_{50} - Wert von 250 μm zugegeben und innig vermengt.

Das Material wird mittels eines Druckes von 200 bar kompaktiert und die Ausgangsstoffe D, E und F über 20 Stunden bei 80°C an Normalatmosphäre absublimiert. Danach wird das kompaktierte, poröse Material bei 1200°C über 20 Stunden an Normalatmosphäre gesintert. Die so entstandenen porösen Grundkörper werden mechanisch zu Zylindern, Quadern und Würfeln bearbeitet.

Die Dichte des Keramikmaterials beträgt vor dem Absublimieren der Ausgangsstoffe D, E und F durchschnittlich 1,6 g/cm³, danach durchschnittlich 0,8 g/cm³. Die Gesamtporosität lag bei 73%. Die Formkörper weisen drei diskrete Porengrößenverteilungen auf.

Ausführungsbeispiel 7:

Der Ausgangsstoff A wird mit 20 Masse-% Ausgangsstoff B versetzt und innig vermischt. Daraufhin werden dem Material 25 Masse-% des Ausgangsstoffs D mit einem d_{50} - Wert von 8 μm , 20 Masse-% des Ausgangsstoffs E mit einem d_{50} - Wert von 35 μm und 15 Masse-% des Ausgangsstoffs F mit einem d_{50} - Wert von 350 μm zugegeben und innig vermengt.

Das Material wird mittels eines Druckes von 200 bar kompaktiert und die Ausgangsstoffe D, E und F über 20 Stunden bei 80°C an

Normalatmosphäre absublimiert. Danach wird das kompaktierte, poröse Material bei 1200°C über 20 Stunden an Normalatmosphäre gesintert. Die so entstandenen porösen Grundkörper werden mechanisch zu Keilen, Trepanationsverschlüssen und Alveolaraugmentaten bearbeitet.

Die Dichte des Keramikmaterials beträgt vor dem Absublimieren der Ausgangsstoffe D, E und F durchschnittlich 1,6 g/cm³, danach durchschnittlich 0,6 g/cm³. Die Gesamtporosität lag bei 83%. Die Formkörper weisen drei diskrete Porengrößenverteilungen auf.

Ausführungsbeispiel 8:

Der Ausgangsstoff A wird mit 30 Masse-% Ausgangsstoff B versetzt und innig vermischt. Daraufhin werden dem Material 15 Masse-% des Ausgangsstoffs D mit einem d_{50} - Wert von 4 μm , 5 Masse-% des Ausgangsstoffs E mit einem d_{50} - Wert von 85 μm und 5 Masse-% des Ausgangsstoffs F mit einem d_{50} - Wert von 250 μm zugegeben und innig vermengt.

Das Material wird mittels eines Druckes von 250 bar kompaktiert und die Ausgangsstoffe D, E und F über 20 Stunden bei 80°C an Normalatmosphäre absublimiert. Danach wird das kompaktierte, poröse Material bei 1200°C über 20 Stunden an Normalatmosphäre gesintert. Die so entstandenen porösen Grundkörper werden mechanisch zu Zylindern, Quadern und Würfeln bearbeitet und mit einem dreidimensionalen Bohrmuster mit einem Bohrlochdurchmesser von 1 mm versehen.

Die Dichte des Keramikmaterials beträgt vor dem Absublimieren der Ausgangsstoffe D, E und F durchschnittlich 1,6 g/cm³, danach

durchschnittlich $1,4 \text{ g/cm}^3$. Nach dem Einbringen der gerichteten Röhrenporosität lag die Gesamtporosität aus statistischer und gerichteter Porosität bei 75%. Die Formkörper weisen drei diskrete Porengrößenverteilungen auf.

Ausführungsbeispiel 9:

Der Ausgangsstoff A wird mit 30 Masse-% Ausgangsstoff B versetzt und innig vermischt.

Das Material wird in 3 Unterportionen unterteilt. Der Unterportion (1) werden 5 Masse-% des Ausgangsstoffs D mit einem d_{50} - Wert von $4 \mu\text{m}$ und 10 Masse-% des Ausgangsstoffs E mit einem d_{50} - Wert von $35 \mu\text{m}$ zugesetzt, der Unterportion (2) 10 Masse-% des Ausgangsstoffes D mit einem d_{50} - Wert von $6,5 \mu\text{m}$ und 20 Masse-% des Ausgangsstoffes E mit einem d_{50} - Wert von $65 \mu\text{m}$ und der Unterportion (3) werden 20 Masse-% des Ausgangsstoffes D mit einem d_{50} - Wert von $8 \mu\text{m}$, 20 Masse-% des Ausgangsstoffes E mit einem d_{50} - Wert von $85 \mu\text{m}$ und 20 Masse-% des Ausgangsstoffs F mit einem d_{50} - Wert von $650 \mu\text{m}$ zugegeben und die Unterportionen einzeln innig vermengt.

Eine flexible Pressform für Kalt-isostatisches Pressen wird mit zwei ineinander gestellte Röhren versehen, die den gewünschten Zwischenabstand aufweisen (siehe Fig. 2). In diese Zwischenräume werden die Unterportionen eingefüllt und zwar so, dass von Innen nach Außen die Menge der zugefügten Ausgangsstoffe D, E und F abnehmen. Nach erfolgtem Einfüllen werden die Röhren vorsichtig entfernt, so dass nur eine oberflächliche Pulververmischung der einzelnen Unterportionen stattfindet.

Die flexible Pressform wird mittels eines Druckes von 200 bar kompaktiert und die Ausgangsstoffe D, E und F über 20 Stunden

bei 80°C an Normalatmosphäre absublimiert. Danach wird das kompaktierte, poröse Material bei 1200°C über 20 Stunden an Normalatmosphäre gesintert. Die so entstandenen porösen Körper werden mechanisch bearbeitet um Formkörper gemäß der Ausführungsbeispiele 6 bis 8 zu gewinnen.

Es entsteht ein Gradientenwerkstoff, dessen Porosität von außen nach innen zunimmt. Dadurch ist eine erhöhte mechanische Belastbarkeit einstellbar, ebenso wie lokal unterschiedliche Resorptionsgeschwindigkeiten (siehe Fig. 3).

Ausführungsbeispiel 10:

Bei einem zylindrischen Teil, hergestellt gemäß Ausführungsbeispiel 9, wurden zusätzlich in der Randzone geringer Porosität in Knochenwachstumsrichtung Röhrenporen mit einem Durchmesser von 1,4 mm eingebracht. Dadurch wird der dichte Materialbereich schneller knöchern erschlossen, ohne die guten mechanischen Eigenschaften der Randzone zu schmälern.

Beschreibung der Abbildungen:

Figur 1 zeigt die poröse Sinterstruktur eines Granulatkorner, bestehend aus drei diskreten Porengrößenverteilungen, wobei eine geschlossenzellige Struktur vorliegt und die isolierten Poren nur über ein interkonnektierendes Porennetzwerk mit Kanalquerschnitten kleiner 10 μm verbunden sind.

Figur 2 und 3 skizzieren die Herstellung eines Gradientenwerkstoffes mit von außen nach innen abnehmender Dichte resp. zunehmender Porosität gemäß Ausführungsbeispiel 8.

Figur 4 belegt die Phasenreinheit des verwendeten Beta-Tricalciumphosphates mit größer 99 Masse-% bezogen auf die Phase Hydroxylapatit.

Figur 5 veranschaulicht die geschlossenzellige Sinterstruktur eines Granulatkorner an einer frischen Bruchfläche mittel REM

Figur 6 zeigt das interkonnektierende Mikroporensystem kleiner 10 μm mit einzelnen über dieses Netzwerk verbundenen Poren der Größe 30 bis 50 μm an einer frischen Bruchfläche eines Granulatkorner

Figur 7 veranschaulicht eine typische Porengrößenverteilung mit zwei Maxima im Bereich $< 100 \mu\text{m}$, gemessen mittels Quecksilberporosimetrie.

Patentansprüche:

1. Knochenaufbaumittel aus Calciumphosphat mit einer aus mehreren Porengrößenverteilungsbereiche zusammengesetzten Gesamtporosität, **dadurch gekennzeichnet**, dass es eine in seiner geometrischen Gestalt irreguläre Gesamtporosität aus wenigstens zwei, vorzugsweise drei diskreten Bereichen von in ihrer Größe statistisch verteilten Porengrößen aufweist, dass das Calciumphosphat eine Primärkorngröße kleiner $63\text{ }\mu\text{m}$ mit einem d_{50} -Wert im Bereich von 5 bis $20\text{ }\mu\text{m}$ aufweist und dass der interkonnektierende Porenanteil an der Gesamtporosität auf Porengrößen kleiner $10\text{ }\mu\text{m}$ begrenzt ist.
2. Knochenaufbaumittel nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Maxima der drei diskreten Porengrößenverteilungsbereiche in den Durchmesserbereichen $0,5$ bis $10\text{ }\mu\text{m}$ (I), 10 bis $100\text{ }\mu\text{m}$ (II) und 100 bis $5000\text{ }\mu\text{m}$ (III) liegen.
3. Knochenaufbaumittel nach Anspruch 1 und 2, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Volumenverhältnisse der drei diskreten Porengrößenverteilungen für die Porengrößenverteilung (I) im Bereich von 20 bis 40 Vol.-%, für die Porengrößenverteilung (II) im Bereich von 5 bis 40 Vol.-% und für die Porengrößenverteilung (III) im Bereich von 1 und insbesondere 5 bis 40 Vol.-% liegen, wobei die Gesamtporosität einen Betrag von 80 und insbesondere 85 Vol.-% nicht überschreitet.

4. Knochenaufbaumittel nach Anspruch 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, dass das Calciumphosphat im wesentlichen und insbesondere zu wenigstens 95 % aus Alpha-Tricalciumphosphat, Beta-Tricalciumphosphat, Octacalciumphosphat, alkali- und/oder erdalkalimodifiziertem Tricalciumphosphat, Calciumdiphosphat, Carbonatapatit vom B-Typ, Calcium-defizienten Hydroxylapatit oder deren Gemischen besteht.
5. Knochenaufbaumittel nach Anspruch 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, dass das Calciumphosphat vorzugsweise aus Beta-Tricalciumphosphat mit einer Phasenreinheit ≥ 99 Masse-%, bezogen auf die Fremdphase Hydroxylapatit besteht.
6. Knochenaufbaumittel nach Anspruch 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, dass es als Granulat ausgebildet ist und in verschiedenen, indikationsbezogenen Granulatfraktionen in einem Größenbereich zwischen 50 und 10000 μm vorliegt.
7. Knochenaufbaumittel gemäß Anspruch 6, **dadurch gekennzeichnet**, dass das Granulat eine im wesentlichen uneinheitliche geometrische Gestalt aufweist.
8. Knochenaufbaumittel gemäß Anspruch 6, **dadurch gekennzeichnet**, dass das Granulat eine im wesentlichen einheitliche geometrische Gestalt aufweist.
9. Knochenaufbaumittel gemäß Anspruch 8, **dadurch gekennzeichnet**, dass das Granulat eine im wesentlichen kugelige Gestalt aufweist.

10. Knochenaufbaumittel gemäß Anspruch 6 bis 9, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Porengrößenverteilungen (II) oder (III) auf die Granulatgröße abgestimmt sind, wobei die mittlere Porengröße einen Betrag kleiner als die Hälfte der mittleren Granulatgröße der jeweiligen Granulatfraktion aufweist und vorzugsweise in einem Bereich der mittleren Granulatgröße von 10 bis 50 % liegt.
11. Knochenaufbaumittel gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass es als Formkörper mit einem definierten geometrischen Design ausgebildet ist.
12. Knochenaufbaumittel gemäß Anspruch 11, **dadurch gekennzeichnet**, dass es zusätzlich zu einer statistischen Porosität eine gerichtete Porosität in Form von Röhrenporen aufweist, insbesondere vom Typ (III).
13. Knochenaufbaumittel nach Anspruch 11 und 12, **dadurch gekennzeichnet**, dass die gerichtete Röhrenporosität durch maschinell eingebrachte ein-, zwei- oder dreidimensionaler Bohrungen im Durchmesserbereich von 0,5 bis 2 mm ausgebildet ist und die Gesamtporosität aus statistischer und Röhrenporosität einen Wert von 85 Vol.-% nicht übersteigt.
14. Knochenaufbaumittel nach Anspruch 11 bis 13, **dadurch gekennzeichnet**, dass der kompakte Formkörper eine in Größe und Form abgestufte Porengrößenverteilung vom Rand zum Kern hin aufweist, wobei vorzugsweise in der Randzone die Porengrößenverteilungen (I) und/oder (II), insbesondere mit einer Gesamtporosität bis zu 35 Vol.-%, in der Kernzo-

ne die Porengrößenverteilungen (I) und/oder (II) und/oder (III), insbesondere bis zu einer Gesamtporosität von 85 Vol.-%, vorliegen, wobei insbesondere die Randzone einen Bereich von 10 % bis 40 % und die Kernzone von 60 % bis 90 % des Implantatgrößtmaßes senkrecht zur Zugspannungsrichtung bzw. parallel zur Biegebeanspruchung aufweist.

15. Knochenaufbaumittel nach einem der Ansprüche 1 bis 14, **dadurch gekennzeichnet**, dass es auf seiner Oberfläche und/oder in seiner inneren Porenstruktur antibakterielle, wundheilungsfördernde, knochenwachstumsfördernde und/oder gerinnungshemmende Substanzen in geeigneter, wirksamer Konzentration aufweist.
16. Knochenaufbaumittel nach einem der Ansprüche 11 bis 15, **dadurch gekennzeichnet**, dass es eine individuell für einen bestimmten Patienten angefertigte Form aufweist.
17. Knochenaufbaumittel nach einem der Ansprüche 11 bis 16, **dadurch gekennzeichnet**, dass es in standardisierte Abmessungen und Formen, vorzugsweise als Würfel, Quader, Zylinder oder Keil vorliegt.
18. Knochenaufbaumittel nach einem der Ansprüche 11 bis 17, **dadurch gekennzeichnet**, dass es eine indikationsbezogene Form, vorzugsweise als Trepanationsverschluss, Alveolaraugmentat oder Füllkörper für Cages zum Wirbelkörperersatz aufweist.
19. Verfahren zur Herstellung eines aus Calciumphosphat bestehenden Knochenaufbaumittels über den Syntheseweg einer

thermisch induzierten Festkörperreaktion aus einem stöchiometrischen Gemisch zweier vorzugsweise bekannter Ausgangsstoffe (1, 2), deren homogener Vermischung, Sinterung und Zerkleinerung sowie nachfolgender Zumischung von ausbrennbaren oder sich verflüchtigenden Porosierungsmitteln, **dadurch gekennzeichnet**, dass dem aus den Ausgangsstoffen (1, 2) synthetisierten Calciumphosphat (C) nach Herstellung und Zerkleinerung zur Erzeugung einer Mikroporosität ein weiterer Anteil des unumgesetzten, stöchiometrischen Gemisches der Ausgangsstoffe (1, 2) und wenigstens zwei weitere, ausbrennbare Porosierungsmittel zur Verstärkung des Porenanteils (I) gemäß Anspruch 2 und zur Erzeugung eines Porenanteils (II), vorzugsweise aber drei weitere, ausbrennbare Porosierungsmittel zur Verstärkung des Porenanteils (I) sowie zur Erzeugung der Porenanteile (II) und (III) gemäß Anspruch 2 zugesetzt werden, die Mischung homogenisiert, kompaktiert und zu einem porösen Sinterkörper gebrannt wird.

20. Verfahren nach Anspruch 19, **dadurch gekennzeichnet**, dass dem aus den Ausgangsstoffen (1, 2) hergestellten Calciumphosphat (C) das unumgesetzte, stöchiometrische Gemisch der Ausgangsstoffe (1, 2) in einer Menge zwischen 1 und 50 Masse-%, bezogen auf die Calciumphosphatmenge, zugesetzt wird.
21. Verfahren nach Anspruch 19 und 20, **dadurch gekennzeichnet**, dass es sich bei dem Calciumphosphat (C) um Tricalciumphosphat, vorzugsweise ≥ 99 Masse-% phasenreines Beta-Tricalciumphosphat und bei den Ausgangsstoffen (1, 2) um

Calciumcarbonat und Calciumhydrogenphosphat handelt.

22. Verfahren nach Anspruch 18 bis 21, **dadurch gekennzeichnet**, dass das in die Mischung eingebrachte Calciumphosphat eine Primärkorngröße kleiner $63\text{ }\mu\text{m}$ bei einem d_{50} -Wert im Bereich von $5\text{ }\mu\text{m}$ bis $20\text{ }\mu\text{m}$ aufweist.
23. Verfahren nach einem der Ansprüche 18 bis 22, **dadurch gekennzeichnet**, dass die zugesetzten, ausbrennbaren oder sich verflüchtigenden Porosierungsmittel gleicher oder unterschiedlicher chemischer Natur sind und in Kornfraktionen mit d_{50} -Werten im Bereich von $0,5\text{ }\mu\text{m}$ bis $10\text{ }\mu\text{m}$, $10\text{ }\mu\text{m}$ bis $100\text{ }\mu\text{m}$ und $100\text{ }\mu\text{m}$ bis $5000\text{ }\mu\text{m}$ zugesetzt werden.
24. Verfahren nach Anspruch 23, **dadurch gekennzeichnet**, dass der Calciumphosphatmischung bei Verwendung des Porosierungsmittels Ammoniumhydrogencarbonat die Kornfraktion mit einen d_{50} -Wert im Bereich von $0,5\text{ }\mu\text{m}$ bis $10\text{ }\mu\text{m}$ in einer Menge von $1\text{ bis }20\text{ Masse-\%}$, die Kornfraktion mit einem d_{50} -Wert im Bereich von $10\text{ }\mu\text{m}$ bis $100\text{ }\mu\text{m}$ in einer Menge von $5\text{ bis }40\text{ Masse-\%}$ und die Kornfraktion mit einen d_{50} -Wert im Bereich von $100\text{ }\mu\text{m}$ bis $5000\text{ }\mu\text{m}$ mit einer Menge im Bereich von $1\text{ bis }40\text{ Masse-\%}$, bezogen auf die berechnete Menge Calciumphosphat, zugesetzt wird.
25. Verfahren nach einem der Ansprüche 18 bis 24, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Kompaktierung der Mischung des Calciumphosphates (C), des Anteils des unumgesetzten, stöchiometrischen Gemisches der Ausgangsstoffe (1, 2) sowie der Porosierungsmittel isostatisch bei einem Druck von $100\text{ bis }250\text{ MPa}$ erfolgt.

26. Verfahren nach einem der Ansprüche 18 bis 25, **dadurch gekennzeichnet**, dass die kompaktierte Mischung des/der Calciumphosphate(s) (C), der stöchiometrischen Mischung der unreaktierten Ausgangsstoffe (1, 2) sowie des/der ausbrennbaren Porosierungsmittel(s) mit einer Aufheizgeschwindigkeit im Bereich von 0,5 bis 5 K/min in den Bereich von 1373 bis 1573 K erhitzt, bei dieser Temperatur vorzugsweise 24 bis 72 Stunden gehalten und anschließend mit einer Abkühlgeschwindigkeit von 0,5 bis 5 K/min wieder auf Raumtemperatur abgekühlt wird.
27. Verfahren nach Anspruch 26, **dadurch gekennzeichnet**, dass bei der kontrollierten Temperaturbehandlung eine zusätzliche Temperatur-Haltestufe im Bereich von 1123 bis 1223 K verwendet wird.

Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft ein Knochenaufbaumittel aus Calciumphosphat mit einer aus mehreren Porengrößenverteilungsbereichen zusammengesetzten Gesamtporosität, das **dadurch gekennzeichnet ist**, dass es eine in seiner geometrischen Gestalt irreguläre Gesamtporosität aus wenigstens zwei, vorzugsweise drei diskreten Bereichen von in ihrer Größe statistisch verteilten Porengrößen aufweist, dass das Calciumphosphat eine Primärkorngroße kleiner $63\text{ }\mu\text{m}$ mit einem d_{50} -Wert im Bereich von 5 bis $20\text{ }\mu\text{m}$ aufweist und dass der interkonnektierende Porenanteil an der Gesamtporosität auf Porengrößen kleiner $10\text{ }\mu\text{m}$ begrenzt ist. Ferner betrifft die Erfindung ein Herstellungsverfahren für das Knochenaufbaumittel.

Fig. 1

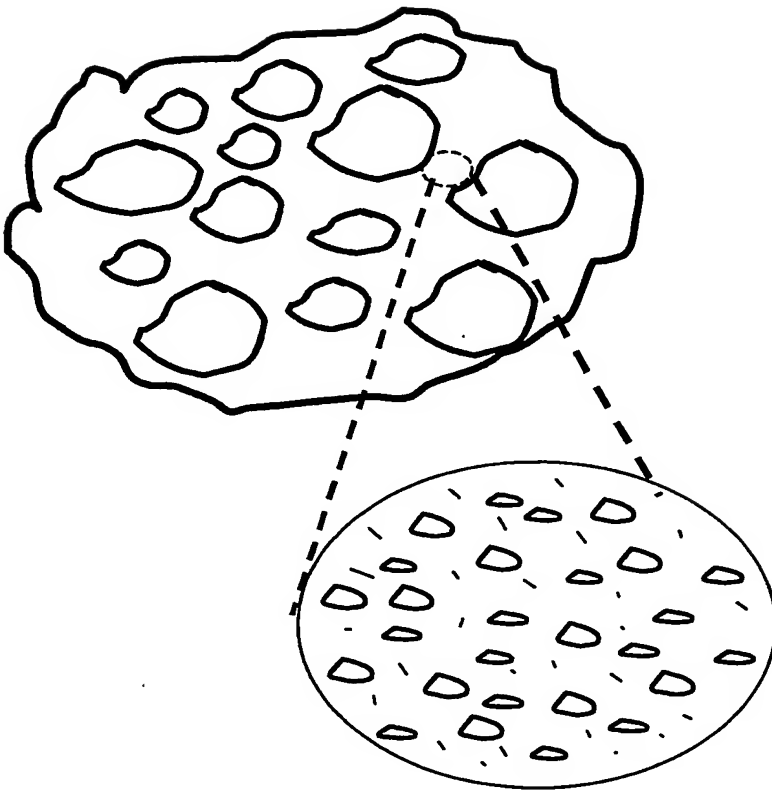


Fig. 2

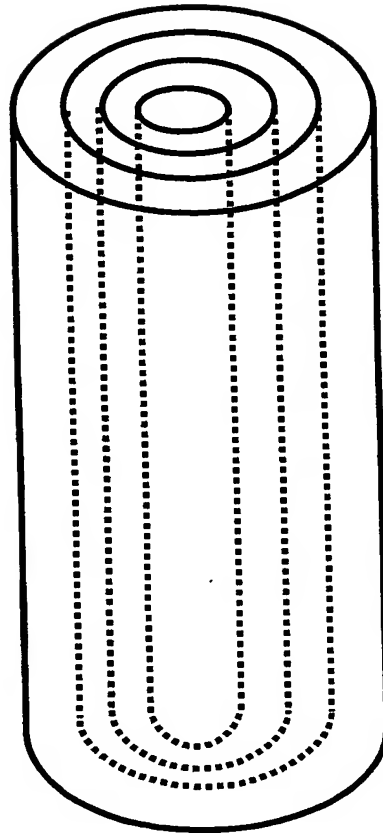


Fig.

3

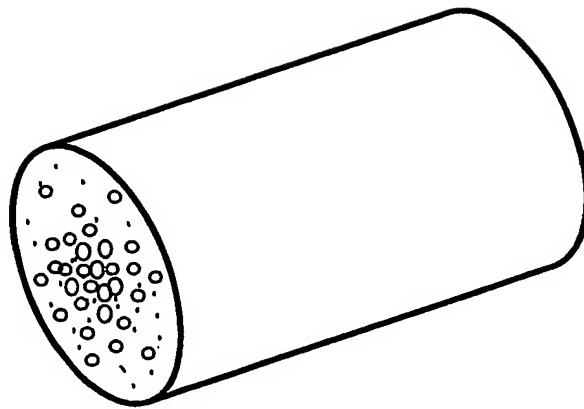


Fig. 4

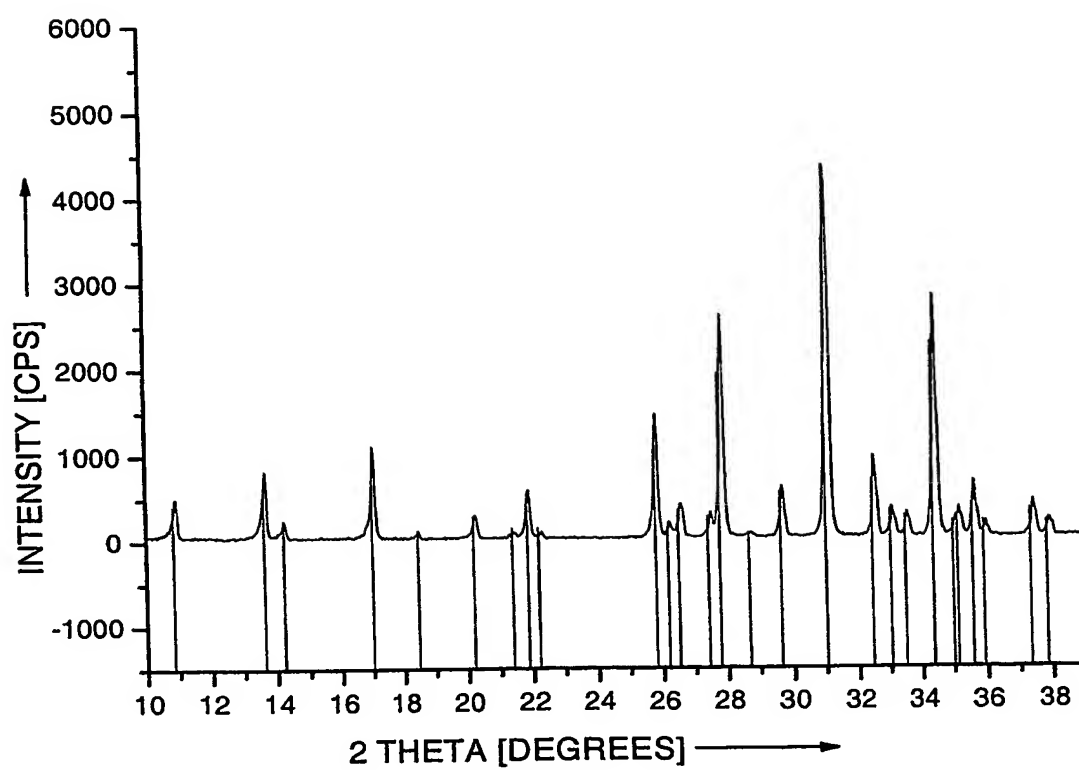


Fig. 5

